



TITLE:

# カルシウム拮抗剤(Verapamil)の膀胱排尿筋収縮抑制作用臨床応用の可能性

AUTHOR(S):

後藤, 百万; 近藤, 厚生; 三矢, 英輔

---

CITATION:

後藤, 百万 ...[et al]. カルシウム拮抗剤(Verapamil)の膀胱排尿筋収縮抑制作用臨床応用の可能性. 泌尿器科紀要 1987, 33(3): 357-363

ISSUE DATE:

1987-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119080>

RIGHT:

# カルシウム拮抗剤 (Verapamil) の膀胱排尿筋 収縮抑制作用 臨床応用の可能性

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 三矢英輔教授)

後 藤 百 万  
近 藤 厚 生  
三 矢 英 輔

## INHIBITORY EFFECT OF A CALCIUM ENTRY BLOCKER (VERAPAMIL) ON THE DETRUSOR MUSCLE CONTRACTILITY: FEASIBILITY OF CLINICAL APPLICATION

Momokazu GOTOH, Atsuo KONDO  
and Hideo MITSUYA

*From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine  
(Director: Prof. H. Mitsuya)*

Effects of a  $\text{Ca}^{2+}$  entry blocker (verapamil) on the contractility of the bladder detrusor muscle of rabbits were investigated *in vitro* and *in vivo*. In experiments using smooth muscle strips from the bladder detrusor, isometric tension changes of the strips following drug addition were recorded. The contractions of the strips induced by acetylcholine ( $10^{-8}$ - $10^{-2}\text{M}$ ), prostaglandin  $\text{E}_2$ ,  $\text{F}_2$ -alpha ( $3 \times 10^{-8}$ - $3 \times 10^{-6}\text{M}$ ) or electric stimulation were significantly inhibited dose-dependently by pretreatment of the strips with verapamil ( $10^{-7}$ ,  $10^{-6}\text{M}$ ). In *in vitro* experiments using whole bladder preparations, the spontaneous contractile activity and the contraction induced by acetylcholine ( $10^{-6}\text{M}$ ) were monitored. Both activities were inhibited in a time-dependent manner after the intravesical instillation of 7.5 mg verapamil. The amplitude of the spontaneous contraction and responses to acetylcholine, 90 minutes after the instillation, were reduced to 10% and 38% of the control levels (before the instillation), respectively. The detrusor contractility was still inhibited 2 hours after the removal of verapamil from the bladder. During *in vivo* experiments, changes in intravesical pressure and systemic arterial pressure were monitored. Sixty minutes after the intravesical instillation of 10 mg verapamil, the rise of the intravesical pressure following the pelvic nerve stimulation was inhibited to 18% of the control level, whereas the systemic arterial pressure was not affected. Verapamil is suggested to have potent inhibitory effects on the detrusor muscle contraction, and the intravesical instillation of verapamil to inhibit detrusor contractility without affecting the cardiovascular status.

**Key words:** Calcium entry blocker, Urinary bladder, Smooth muscle

## 緒 言

平滑筋の収縮・弛緩過程は、骨格筋と同様、最終的には筋細胞質内の遊離カルシウムイオン濃度により調節される<sup>1)</sup>。しかし、平滑筋では、細胞内の筋小胞体の発達は不良であり、細胞内に貯蔵されるカルシウムは骨格筋に比べ極めて少なく、その収縮においては細胞外カルシウムの細胞内への流入が重要な役割を果たすと考えられている<sup>2)</sup>。膀胱排尿筋においても、他の平滑筋と同様、種々の神経伝達物質あるいは刺激により引き起こされる収縮は、細胞外カルシウムに依存することが報告されている<sup>3-5)</sup>。そこで、われわれは細胞膜の  $\text{Ca}^{2+}$  channel に作用し、細胞外カルシウムの細胞内への流入を選択的に阻害するカルシウム拮抗剤 (verapamil)<sup>6)</sup> を用い、その家兔膀胱排尿筋切片に対する作用を *in vitro* にて検討した。さらに、カルシウム拮抗剤の重要な作用である心・血管系への影響を回避し、泌尿器科領域において、排尿障害の患者に対し臨床使用する方法として膀胱内注入を想定し、*in vitro*, *in vivo* において verapamil 注入が膀胱収縮および全身血圧におよぼす作用を検討した。

## 実験方法

第1群：膀胱排尿筋切片を用いた *in vitro* 実験  
雄ニュージランド家兔 (2~3 kg) を頸部叩打および脱血により屠殺後、直ちに膀胱を摘出した。脂肪および膀胱粘膜を除去した後、膀胱体部前壁より長さ1 cm, 幅 0.3 cm の筋切片を作成し、切片は 2 ml の Krebs 溶液 ( $\text{NaCl}$  119,  $\text{KCl}$  4.7,  $\text{MgSO}_4$  1.2,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1.2,  $\text{CaCl}_2$  2.5,  $\text{NaHCO}_3$  25, glucose 11 mM) を満たした実験浴槽内に懸垂した (Fig. 1)。切片の一端は糸にて Grass FTO3 force displacement transducer に接続し、切片の等長張力変化を Grass 79D polygraph にて記録した。1 g の一定張力を切片に付加し、60分間放置した後、実験を開始した。なお、浴槽内溶液は常時37℃に保たれ、95%  $\text{O}_2$ , 5%  $\text{CO}_2$  にて通気した。

まず、acetylcholine を  $10^{-8}$  より  $10^{-2}$  M の濃度で cumulative に浴槽溶液に加え (コントロール) それぞれの濃度添加後、3分間張力変化を観察した。つぎに、新鮮な Krebs 液にて5~6回切片を洗浄し、60分放置後 verapamil を  $10^{-7}$  M の濃度で浴槽溶液に加え、5分後 acetylcholine 添加を全く同様に行ない、切片の張力変化を観察した。verapamil  $10^{-6}$  M についても、上記と全く同様に実験を行なった。

新しい切片に、prostaglandin  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) を3

$\times 10^{-8}$  より  $3 \times 10^{-6}$  M の濃度で cumulative に添加し、切片の収縮を観察した。ついで、切片を洗浄し60分放置後、verapamil ( $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  M) を加え、5分後  $\text{PGE}_2$  添加を同様に行なった。また、prostaglandin  $\text{F}_2$  alpha ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) についても全く同様の実験を行なった。

さらに、新鮮な筋切片を用い、Fig. 1 のごとくセットされた2本の電極を介し切片に電気刺激を与え、verapamil の筋切片電気刺激収縮に対する作用を観察した。まず、5~10 V, 50 msec duration, 20 Hz frequency の電気刺激を加え (monophasic pulses), 切片の収縮を観察した。切片を洗浄し60分放置後、verapamil ( $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  M) を浴槽溶液に加え、5分後同様の刺激を加えて切片の収縮を観察した。

第2群：全膀胱標本を用いた *in vitro* 実験, verapamil 膀胱内注入

第1群実験と同様に家兔を屠殺後、膀胱を摘出し、またその際、尿道はできる限り遠位にて切断した。全膀胱を用い、Fig. 2 のごとき実験モデルをセットした。尿道より、直径 0.3 cm, 長さ 10 cm のカテーテルを膀胱内に挿入し、尿道上よりカテーテルを3箇所にて結紮、固定した。操作時、膀胱粘膜を損傷しないよう特に注意した。全膀胱標本は、400 ml の Krebs 溶液を入れた実験浴槽内に懸垂し、尿道部は浴槽底部に固定した。Krebs 溶液は常に37℃に保ち、また95%  $\text{O}_2$ , 5%  $\text{CO}_2$  にて通気した。膀胱頂部を糸にて結び、Grass FTO3 force displacement transducer に接続し、標本の等長張力変化を Grass 79D polygraph にて記録した。なお、両側尿管断端は結紮した。カテーテルより膀胱内に生理食塩水 4 ml を注入後、標本に1 g の一定張力を付加し、60分放置した後実験を開始した。膀胱内カテーテルの遠位端は三

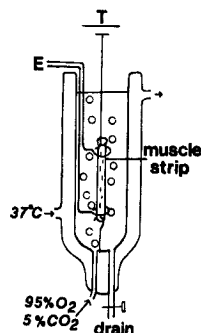


Fig. 1. Diagram of the *in vitro* experiment using the detrusor muscle strips. E: electrodes, T: force displacement transducer.

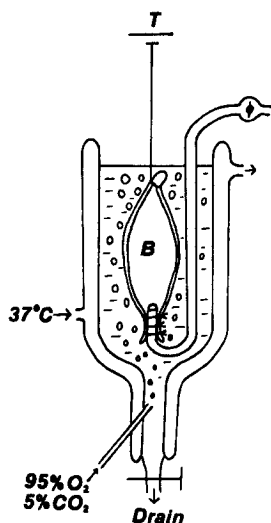


Fig. 2. Diagram of the *in vitro* experimental model using a whole bladder preparation. T: force displacement transducer, B: whole bladder preparation.

方括栓に接続し、膀胱内液の交換時以外は、実験中閉鎖した。膀胱外液 (Krebs 溶液) に acetylcholine を  $10^{-6}$ M の濃度で加え、標本の張力変化を5分間観察後、膀胱外液を新鮮な Krebs 溶液に交換、これを数回くり返し、膀胱標本を洗浄した。30分放置後、膀胱内液を verapamil 7.5 mg を含む生理食塩水 4 ml に交換した。verapamil 膀胱内注入後、30分、60分、90分後に上記と同様の acetylcholine ( $10^{-6}$ M) 添加と膀胱外液洗浄をくり返し、標本の張力変化を観察した。ついで、膀胱内液より verapamil を除去し、膀胱内を生理食塩水にて数回洗浄後、膀胱内に再び生理食塩水 4 ml を注入した。verapamil 除去後、60分、120分後に同様の acetylcholine 添加を行ない、張力変化を観察した。実験の最後に、膀胱内液のカテーテル周囲への漏出の有無を確認するため、膀胱内にメチレンブルー 4 ml を注入後、高濃度の acetylcholine ( $10^{-3}$ M) を添加し、膀胱収縮を惹起した。

### 第3群：verapamil 膀胱内注入 *in vitro* 実験

雄ニュージランド家兎 (2~3 kg) を sodium pentobarbital 30~40 mg/kg 静注にて麻酔後、腹部正中切開し、膀胱および両側骨盤神経を露出した。外尿道口より、直径約 0.1 cm のカテーテルを膀胱内に挿入し、陰茎上より結紮固定、カテーテル遠位端は三方括栓を介し、satham pressure transducer に接続した。尿管は膀胱近傍にて切断し、遠位端は結紮、近位端にはカテーテルを挿入し、腎よりの尿は体外へ排出した。両側骨盤神経には、各々2つのプラチナ電極

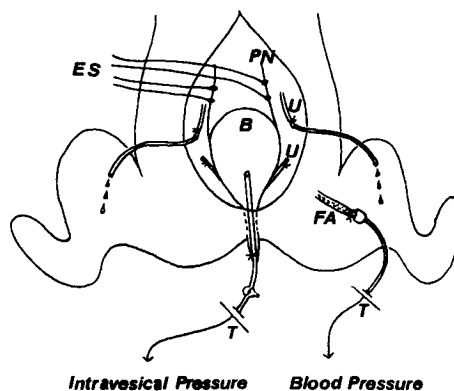


Fig. 3. Diagram of the *in vivo* experimental model. ES: electrodes, PN: pelvic nerve, U: ureter, B: bladder, FA: femoral artery, T: Satham pressure transducer.

を 5 mm の間隔にて装着し、電気刺激に用いた。一侧大腿動脈を露出し、20 G IV カテーテルを挿入し、固定後、カテーテル遠位端をatham pressure transducer に接続し血圧測定に供した。上記 *in vivo* 実験モデルを Fig. 3 に示す。膀胱内に 20 ml の生理食塩水 (37°C) を注入し、15分放置後、両側骨盤神経に電気刺激 (15 V, 20 msec duration, 20 Hz frequency, monophasic pulses) を加え、膀胱内圧の変化を観察した。膀胱内の生理食塩水を排出後、ついで 10 mg verapamil を含む生理食塩水 5 ml を膀胱内に注入した。45分放置後、さらに生理食塩水 15 ml (37°C) を膀胱内に注入し、15分放置後前回と全く同様の骨盤神経刺激を行ない、膀胱内圧の変化を観察した。上記実験中、大腿動脈より測定される血圧変化を常時記録した。膀胱内圧および血圧の変化は、atham pressure transducer を介し、Grass 7D polygraph に記録した。

本実験では、薬剤として acetylcholine (Sigma Chemical Co., U.S.A.), verapamil hydrochloride (Searle Pharmaceutical Co., Canada) および prostaglandin  $E_2$ , F $_2$ - $\alpha$  (小野薬品) を使用した。prostaglandin F $_2$ - $\alpha$  は生理食塩水にて  $1.5 \times 10^{-2}$  M 濃度の溶液を作り 4°C にて保存、prostaglandin  $E_2$  は 100% エチルアルコールにて  $1.5 \times 10^{-2}$  M 濃度の溶液を作り -70°C にて保存し、使用直前に、それぞれ生理食塩水にて希釈し必要な濃度の溶液を作成した。他の薬剤については、使用直前に生理食塩水にて調整した。標本の張力変化は、コントロール (あるいはコントロールの最大張力変化) の反応に対する百分

率(%)に換算し、Mean±SEにて表示した。統計学的比較検討は Student-t テストあるいは Scheffé テストにて行なった。

## 結 果

### 第1群実験

膀胱排尿筋切片は、acetylcholine ( $10^{-8}$ ~ $10^{-2}$ M)の添加により、dose-dependent な収縮を示した。一方、acetylcholine 添加前に筋切片を verapamil ( $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ M) で前処置することにより、収縮は dose-dependent に、有意に抑制された (Fig. 4)。Fig. 5 は  $\text{PGF}_2\text{-}\alpha$  による筋切片収縮に対する verapamil の作用を示す。 $\text{PGF}_2\text{-}\alpha$  ( $3 \times 10^{-8}$ ~ $3 \times 10^{-5}$ M) により惹起される筋切片収縮は、verapamil ( $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ M) 前処置により、dose-dependent に、有意に抑制された。 $\text{PGE}_2$  ( $3 \times 10^{-8}$ ~ $3 \times 10^{-5}$ M) による筋切片収縮についても、 $\text{PGF}_2\text{-}\alpha$  と同様、verapamil 前処置により dose-dependent な、有意な抑制が示された (Fig. 6)。電気刺激により、筋切片は再現性のある収縮を示した ( $1.7 \pm 0.3$  g,  $n=8$ ) が、この収縮は verapamil 前処置により、dose-dependent に有意に抑制された (verapamil  $10^{-7}$ M:  $1.0 \pm 0.2$  g, verapamil  $10^{-6}$ M:  $0.6 \pm 0.2$  g,  $n=8$ )。

### 第2群実験

Fig. 7 に全膀胱標本 *in vitro* 実験の結果を示す。標本は規則的な自発収縮を示し、さらに膀胱外液への

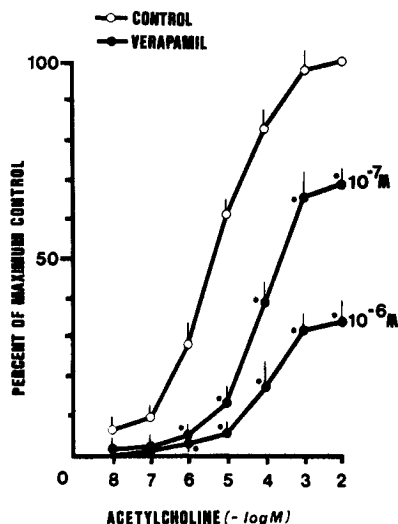


Fig. 4. Effects of verapamil on acetylcholine-induced contraction of detrusor muscle strips. Curves represent mean±SE responses from 8 strips. (\*Significantly different from control at  $p<0.01$ )

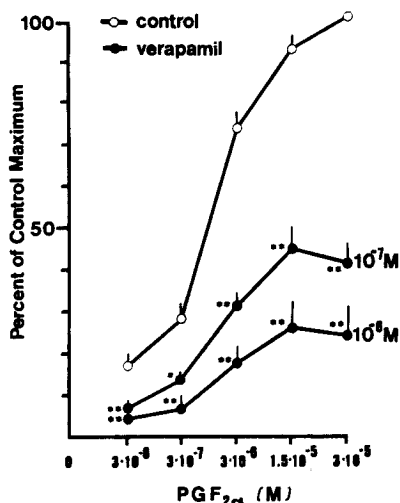


Fig. 5. Effects of verapamil on  $\text{PGF}_2\text{-}\alpha$ -induced contraction of detrusor muscle strips. Curves represent mean±SE responses from 8 strips. (\*Significantly different from control at  $p<0.005$ , \*\* $p<0.01$ )

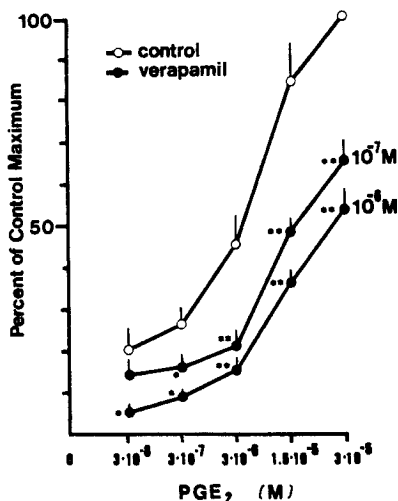


Fig. 6. Effects of verapamil on  $\text{PGE}_2$ -induced contraction of detrusor muscle strips. Curves represent mean±SE responses from 8 strips. (\*Significantly different from control at  $p<0.005$ , \*\* $p<0.01$ )

acetylcholine ( $10^{-6}$ M) 添加により、特徴的な収縮を示した (Fig. 7A)。また、標本を洗浄した後30分放置して、全く同様に acetylcholine を膀胱外液に加えると、再現性のある収縮が惹起されることが確認された。7.5 mg verapamil 膀胱内注入60分後、自発収



Fig. 7. Representative tracings of the *in vitro* experiment, showing the isometric tension changes of the whole bladder preparation, in response to acetylcholine (Ach) addition, before (A) and 60 minutes after (B) the intravesical instillation of 7.5 mg verapamil.

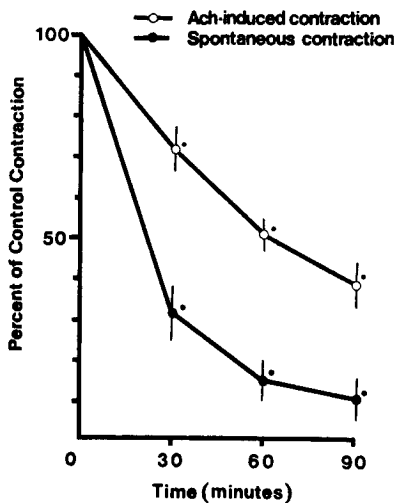


Fig. 8. Time-response curves of the contraction induced by acetylcholine (Ach) addition and spontaneous contraction (amplitude), before (control: 100%) and 30, 60 and 90 minutes after the intravesical instillation of 7.5 mg verapamil. (\*Significantly different from control at  $p < 0.005$ ,  $n = 6$ )

縮および acetylcholine による収縮は、膀胱内注入前に比し著明に抑制された (Fig. 7B). Fig. 8 に、verapamil 膀胱内注入前 (100%とする)、および膀胱内注入後30分、60分、90分における自発収縮の最大振幅、および acetylcholine 添加による収縮の振幅の変化を示す。verapamil 膀胱内注入により、自発収縮および acetylcholine による収縮は、time-dependent に抑制され、注入90分後で、それぞれ注入前の  $10 \pm 5.2\%$  ( $P < 0.005$ ,  $n = 6$ ),  $37.8 \pm 4.3\%$  ( $P < 0.01$ ,

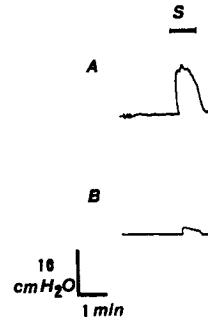


Fig. 9. Representative tracings of the *in vivo* experiment, showing the change of the intravesical pressure, in response to the pelvic nerve stimulation, before (A) and 60 minutes after (B) the intravesical instillation of 10 mg verapamil.

$n = 6$ ) に有意に抑制された。verapamil の排除により、膀胱の収縮性は徐々に回復した。すなわち、2時間後の自発収縮と acetylcholine による収縮は、コントロール値の各々  $65.8 \pm 11.1\%$ ,  $47.2 \pm 5.3\%$  にまで回復したが、なお抑制が認められた。一方、verapamil 除去後、膀胱内液を生理食塩水の代わりに  $4 \text{ mM Ca}^{2+}$  を含む生理食塩水に置き換えると、自発収縮および acetylcholine に対する収縮は、30分後ほぼコントロールレベルに回復した。

### 第3群実験

両側骨盤神経の電気刺激により膀胱内圧の上昇が認められ、この圧上昇は30分の間隔をおいての再刺激によっても再現性のあることが確認された。骨盤神経刺激による膀胱内圧上昇 (Fig. 9A) は、10 mg verapamil 膀胱内注入後60分において著明に抑制された (Fig. 9B)。すなわち注入60分後の膀胱内圧上昇は、注入前の  $17.5 \pm 5.4\%$  に低下し、有意に抑制された ( $P < 0.005$ ,  $n = 6$ )。他方、全身血圧 (収縮期/拡張期血圧) は、膀胱内注入前  $160 \pm 10/110 \pm 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ 、注入60分後  $156 \pm 12/103 \pm 4 \text{ cm H}_2\text{O}$  で有意な変化を認めなかった ( $n = 6$ )。

### 考 察

膀胱排尿筋の収縮・弛緩過程は、他の平滑筋と同様、最終的には筋細胞質内の遊離カルシウムイオン濃度により調節される。さらに、ヒト、家兎あるいはモルモットにおいて、acetylcholine<sup>5)</sup>, ATP (adenosine triphosphate)<sup>6)</sup>, カリウム<sup>7)</sup>, 塩化バリウム<sup>7)</sup>, prostaglandin (PG)  $F_2\text{-}\alpha$ <sup>7)</sup> および電気刺激<sup>5)</sup> により惹起される膀胱排尿筋収縮は、主に細胞外カルシウムの筋細胞内への流入に依存することが *in vitro*

にて報告されている。本実験においても、第1群 *in vitro* 実験で、acetylcholine, PGE<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>-alpha および電気刺激による膀胱排尿筋切片の収縮は、verapamil により dose-dependent に有意に抑制され、細胞外カルシウムの細胞内への流入を阻害するカルシウム拮抗剤が、膀胱排尿筋収縮を抑制することが確認された。

Verapamil 類似のカルシウム拮抗剤には、D-600 (methoxyverapamil), nifedipine, prenylamine, diltiazem などが含まれる<sup>9)</sup>。これらのカルシウム拮抗剤は Ca<sup>2+</sup>entry blocker, Ca<sup>2+</sup>channel blocker あるいは slow channel blocker と呼ばれ、その呼称の示すごとく、細胞膜の slow channel (Ca<sup>2+</sup> channel) に選択的に作用し、細胞外カルシウムの細胞内への流入を阻害する<sup>9)</sup>。verapamil は 10<sup>-2</sup>M 以上の高濃度では、細胞内の部位にも作用をおよぼすことが報告されているが<sup>9)</sup>、今回の筋切片を用いた実験において使用された濃度範囲では、選択的に Ca<sup>2+</sup> channel を阻害する<sup>9)</sup>。

Verapamil 類似のカルシウム拮抗剤は、その強力な冠状動脈および末梢血管の拡張作用、心筋収縮抑制作用、心筋保護作用、抗不整脈作用に基づき、臨床的には、高血圧、特発性肺高血圧症、虚血性心疾患などの心血管系疾患において使用されている<sup>9)</sup>。他臓器については、消化管<sup>9), 10)</sup> あるいは子宮<sup>10)</sup>の平滑筋で、*in vitro* での収縮抑制作用が報告されている。しかしこの薬剤の心血管系への作用のため、全身投与により尿路平滑筋への選択的な効果を期待することは困難と思われる。カルシウム拮抗剤の膀胱排尿筋収縮抑制作用に基づき、これらの薬剤を心血管系への副作用を発現させること無く泌尿器科領域に臨床使用する試みとして、第2群、第3群の実験を行なった。

第2、第3群の実験により、verapamil の膀胱内注入は心血管系に有意な影響をおよぼすことなく、膀胱収縮性を抑制し得ることが示唆された。第2群の全膀胱標本モデルでは、膀胱の縦軸方向のみの収縮反応が測定され、排尿筋全体の機能的な反応を正確に反映し得るか否かについては問題があるかも知れない。しかし、acetylcholine 添加による収縮反応は添加を反復しても再現性のあることが確認され、本実験の目的(収縮抑制効果)は適切に検討できたと考える。さらに、第3群の *in vitro* 実験では排尿筋の総合的な機能を反映するものとして膀胱内圧の変化を記録、観察した。膀胱内 verapamil は排尿筋収縮力を有意に抑制し、verapamil 排除後もこの抑制力は2時間以上も続き、作用の持続性が期待できるようである。膀胱

内 verapamil の作用機序については、その作用が time-dependent であること、膀胱内より薬剤を除去した後も作用が持続すること、血圧に有意な影響をおよぼさないこと、また第1群実験にて確認された同薬剤の筋切片への抑制作用より、膀胱粘膜より筋層内へ徐々に透過し、平滑筋細胞質内のカルシウムイオンを涸渫させてその収縮能力を抑制、減少させるものと推定される。

本実験の対象は正常膀胱のみであり、今後さらに病的状態の膀胱、特に炎症などにより粘膜に損傷のあるような膀胱においての検討も必要である。本実験により得られたデータは、この薬剤の臨床応用の可能性を示唆している。特に、膀胱排尿筋の overactivity に起因する種々の排尿障害においてその有用性が期待できる。

## 結 語

1. 細胞膜の Ca<sup>2+</sup>channel に作用し、細胞外カルシウムの細胞内への流入を選択的に阻害するカルシウム拮抗剤(verapamil)を用い、その家兎膀胱排尿筋収縮性に対する作用を、*in vitro* および *in vivo* にて検討した。

2. 排尿筋切片を用いた *in vitro* 実験では、筋切片の等長性収縮に対する verapamil の作用を検討した。acetylcholine (10<sup>-8</sup>~10<sup>-2</sup>M), prostaglandin E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>-alpha (3×10<sup>-8</sup>~3×10<sup>-5</sup>M) および電気刺激により惹起された筋切片収縮は、verapamil 前処置により、dose-dependent に有意に抑制された。

3. 全膀胱標本を用いた *in vitro* 実験では、標本の等長張力変化を測定し、verapamil 膀胱内注入の排尿筋収縮に対する作用を検討した。標本の自発収縮、acetylcholine (10<sup>-6</sup>M) により惹起される収縮は、7.5 mg verapamil 注入後、time-dependent に有意に抑制され、注入後90分には注入前の10%および38%にそれぞれ抑制された。この抑制作用は、verapamil を膀胱内より除去した後も2時間以上持続した。

4. *In vivo* 実験では、両側骨盤神経の電気刺激による膀胱内圧の変化および全身血圧を測定、記録し、verapamil 膀胱内注入前後の変化を比較した。10 mg verapamil 注入60分後、骨盤神経刺激により惹起される膀胱内圧の上昇は注入前の18%に有意に抑制されたが、他方全身血圧には有意な変化を認めなかった。

5. Verapamil 膀胱内注入は、心血管系に有意な変化をおよぼすことなく、膀胱の収縮性を抑制し得ることが示唆された。

本論文の要旨は第74回日本泌尿器科学会総会において発表した。

稿を終るに臨み、本実験の一部において貴重な御教示をいただいた Prof. Mostafa M. Elhilali (Department of Urology, Royal Victoria Hospital, McGill University, Montreal, Canada) に深く感謝致します。

## 文 献

- 1) Hurwitz L and Joiner P : Excitation-contraction coupling in smooth muscle. *Fed Proc* **28**: 1629~1633, 1969
- 2) Zelis RF : Calcium entry blockers in cardiologic therapy. *Hosp Pract* **16** : 49~56, 1981
- 3) Rohner TJ, Bolton TC, Berkick KA and Sanford EJ : In vitro dog detrusor strip contractile responses and calcium ion activity. *Invest Urol* **14**: 76~78, 1976
- 4) Finkbeiner AE : Effect of extracellular calcium and calcium-blocking agents on detrusor contractility ; an in vitro study. *Neurourol Urodynam* **2**: 245~257, 1983
- 5) Khanna OMP, Barbieri EJ, Moss M, Son D and McMichael RF : Effects of calcium and varapamil on vesicourethral smooth muscle of rabbits. *Urology* **21** : 284~290, 1983
- 6) Zsoter TT and Ghurch JG : Calcium antagonists, pharmacodynamic effects and mechanism of action. *Drugs* **25** : 93~112, 1983
- 7) Forman A, Andersson KE, Henriksson L, Rud T and Ulmsten U : Effects of nifedipine on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro and in vivo. *Acta Pharmacol Toxicol* **43**: 111~118, 1978
- 8) Thorens S and Haeusler G : Effects of some vasodilators on  $Ca^{2+}$  translocation in intact and fractionated smooth muscle. *Europ J Pharmacol* **54**: 79~91, 1979
- 9) Triggle CR, Swamy VC and Triggle DJ : Calcium antagonists and contractile responses in rat vas deferens and guinea pig ileal smooth muscle. *Can J Physiol Pharmacol* **57**: 804~818, 1979
- 10) Golenhofen K : Theory of P and T system for calcium activation in smooth muscle. In: *Physiology of smooth muscle*, edited by Bulbring E and Shuba MF, Raven press, New York, p 197~202, 1976

(1986年2月24日受付)